

Dai rhinovirus al trattamento delle allergie da acaro

di Angelo Micozzi

Il raffreddore comune è indotto, nella maggior parte dei casi, da agenti infettivi che non sono condizionati dalle variazioni stagionali, come quelli influenzali, ma si evidenziano nell'intero arco dell'anno solare. Tali agenti sono denominati rhinovirus e appartengono a una famiglia di piccoli virioni a Rna.

I rhinovirus sono in grado di provocare una risposta infiammatoria neutrofila con sintomi relativamente lievi [1], autolimitante e transitoria. Per esercitare la loro azione patogena, essi si legano a un recettore specifico, denominato ICAM-1 (o CD54), ossia una molecola di adesione, che provvede, essenzialmente, al legame tra endotelio e leucociti, a seguito di insulti di varia natura [2].

Il CD54 è una molecola ubiquitaria di natura glicoproteica, codificata da un gene situato sul cromosoma 19 di numerose cellule: endoteliali, monociti, linfociti, fibroblasti e cheratinociti [3]. La sua espressione aumenta sotto lo stimolo delle citochine infiammatorie della fase acuta (IL-1 e TNF) e anche dei lipopolisaccaridi batterici (endotossine). È anche il recettore eritrocitario del *Plasmodium falciparum*, nei casi di malaria complicata [4] (il CD36 è invece il recettore associato ai casi non complicati [5]), del coxsackievirus A21, anch'esso a Rna e responsabile del raffreddore comune [6], del virus respiratorio sinciziale [7] e dello *Staphylococcus aureus* [8]. L'espressione del CD54 aumenta, inoltre, nelle infezioni da *Candida albicans*, sia a livello polmonare [9], sia a livello vaginale [10] e in quelle dovute ad *Haemophilus influenzae* [11]. Insieme alla proteina C reattiva, la forma solubile di ICAM-1 è considerata come un valido marcatore di infezione dei neonati, soprattutto nei primi 5 giorni di vita [12].

I rhinovirus sono implicati negli attacchi di asma dei soggetti allergici, per la loro capacità di indurre importanti modificazioni nella risposta della muscolatura

liscia respiratoria. Tali modificazioni sono strettamente correlate al legame degli agenti patogeni sui loro recettori ICAM-1 [13], espressi sulle cellule muscolari lisce e l'epitelio bronchiale, prima ancora che si mettano in atto i meccanismi citopatogenetici associati alla infezione stessa. Le osservazioni compiute in vivo e in vitro dimostrano che i rhinovirus possono stimolare direttamente la produzione di citochine pro-infiammatorie, il sistema colinergico e la risposta dei linfociti T. L'iperreattività della mucosa bronchiale dipenderebbe da una condizione di eosinofilia, quale si riscontra nelle secrezioni dei pazienti asmatici in fase di riacutizzazione. Sotto questo aspetto, è stato dimostrato che i rhinovirus sono in grado di legarsi agli eosinofili, proprio in virtù della espressione del recettore CD54, permettendo la internalizzazione del complesso, la processazione degli antigeni e l'attivazione della risposta specifica da parte dei linfociti T [14].

Per comprendere meglio la possibile associazione tra agente patogeno e asma, è importante sottolineare come l'espressione basale di ICAM-1, da parte dell'epitelio ciliato, sia maggiore negli individui atopici, rispetto ai controlli normali. Tale evidenza contribuisce a rafforzare l'affascinante ipotesi che le esacerbazioni dell'asma siano dovute a un meccanismo virus-mediato, sul quale il trattamento con glucocorticoidi non avrebbe effetto [15]. Considerazioni analoghe sono state proposte nelle infezioni ricorrenti da RSV (virus respiratorio sinciziale), che rappresenta un vero e proprio fattore di rischio per l'asma bronchiale, specialmente per le atopie da *Dermatophagoides*. L'infezione primaria, nei topi sensibilizzati agli acari, sarebbe accompagnata da infiltrato eosinofilo della mucosa respiratoria, con espressione di ICAM-1, mentre una infezione secondaria aumenterebbe la risposta Th2, con uno stabile incremento di IgE specifiche verso i *Dermatophagoides* [16]. La naturale esposizione alla polvere di casa determina una sensibilizzazione negli individui predisposti geneticamente. Se tale esposizione è persistente (come di solito avviene), l'epitelio respiratorio permane in uno stato di "minima infiam-

mazione", dimostrato da una discreta espressione di ICAM-1, anche nei soggetti asintomatici [17], da cui dipende la riacutizzazione dell'asma in caso di infezione acuta (da rhinovirus, coxsackie A21 o RSV).

Analogamente, la dimostrazione che i cheratinociti sensibilizzati ai *Dermatophagoides* siano caratterizzati da una maggiore espressione di CD54, porterebbe a suggerire un coinvolgimento delle strutture epidermiche, da parte di agenti infettivi, nei soggetti con dermatite atopica [18]. A differenza di quanto si è visto del ruolo pro-asmatico dei virus nella mucosa respiratoria, la riacutizzazione di un eczema potrebbe essere in relazione con fenomeni di tipo batterico. L'agente patogeno maggiormente implicato nel meccanismo patogenetico è lo *Staphylococcus aureus*, mediante almeno due fenomeni: legame con il suo recettore ICAM-1; mantenimento e aggiornamento della malattia, attraverso i superantigeni. Questi ultimi, in particolare l'enterotossina A e B, sono capaci di attivare una espansione policlonale di tutti i linfociti, compresi quelli autoreattivi sulla cute, e di indurre una maggiore espressione di CD54, sia a livello dell'endotelio [19], sia delle mucose [20], sia della cute [21]. Interessante notare come i superantigeni di *Staphylococcus* si legano a una particolare catena variabile beta del TCR linfocitario [22], denominata TCR/Vb8, espandendo tutti i cloni di cellule autoreattive, comprese quelle produttrici di IgE [23]. Questo fenomeno acquisisce una importanza critica nelle dermatiti atopiche e nella loro alternanza con le crisi di asma bronchiale [24].

Il significato omeopatico delle informazioni sopra esposte risiede nella possibilità di utilizzare il criterio di similitudine negli aspetti patogenetici e molecolari. L'anticorpo monoclonale anti-CD54 è il simile di rhinovirus, RSV, coxsackievirus A21 e *Staphylococcus aureus*, in quanto riproduce i siti di legame di tali agenti patogeni sul loro recettore (immagine interna). La potenza 30LM può essere somministrata nelle riacutizzazioni dell'asma allergica da *dermatophagoides* e

nelle esacerbazioni delle dermatiti atopiche innescate da *Staphylococcus aureus*. L'omeopatia dell'anti-CD54 può essere facilmente dimostrata con la sperimentazione pura del farmaco su volontari sani, in quanto induce effetti molto simili a quelli di una rinite allergica o di un raffreddore comune, quali sono le circostanze patologiche indotte dai suddetti agenti virali.

Tali effetti hanno una durata variabile, da quattro a sei ore e si manifestano a seguito di un'unica dose del farmaco: rinorrea, starnuti, lacrimazione, bruciore del naso, occhi e palato, lievi dolori contusivi alle articolazioni, senso di brivido all'inizio e calore in seguito (anche senza febbre attuale), senso di malessere generale. Ne consegue che l'anti-CD54, come simile molecolare, è in grado di indurre un insie-

me di sintomi che sono del tutto sovrapponibili a quelli della malattia infettiva naturale. In questo modo è rispettato il modello farmacologico dell'omeopatia classica, con in più la possibilità di agire in modo molto selettivo sulla risposta all'agente patogeno, individuando quello che Hahnemann aveva proposto per alcune malattie dovute a causa fissa: lo specifico farmacologico [25]. ♦

BIBLIOGRAFIA

1. Van Cauwenberge PB, et al. The common cold. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54 (3): 397-401.
2. Bella J, Rossmann MG. Review: rhinoviruses and their ICAM receptors. *J Struct Biol* 1999 Dec 1; 128 (1): 69-74.
3. Micozzi A. *Immunofarmacologia omeopatica*. Edi-Lombardo, Roma, 2000: 176.
4. Traore B, et al. Cytoadherence characteristics of *Plasmodium falciparum* isolates in Thailand using an in vitro human lung endothelial cells model. *Am J Trop Med Hyg* 2000 Jan; 62 (1): 38-44.
5. Maubert B, et al. Cytoadherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in the human placenta. *Parasite Immunol* 2000 Apr; 22 (4): 191-9.
6. Xiao C, et al. Interaction of cosackievirus A21 with its cellular receptor ICAM-1. *J Virol* 2001 Mar; 75 (5): 2444-51.
7. Becera AK, et al. Blocking intercellular adhesion molecule-1 on human epithelial cells decreases respiratory syncytial virus infection. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 Jan 12; 280 (1): 188-95.
8. Chavakis T, et al. *Staphylococcus aureus* extracellular adherence protein serves as anti-inflammatory factor by inhibiting the recruitment of host leukocytes. *Nat Med* 2002 Jul; 8 (7): 687-93.
9. Yokomura I, et al. Role of intercellular adhesion molecule 1 in acute lung injury induced by candidemia. *Exp Lung Res* 2001 Jul-Aug; 27 (5): 417-31.
10. Wormley FL Jr, et al. Cell adhesion molecule and lymphocyte activation marker expression during experimental vaginal candidiasis. *Infect Immun* 2001 Aug; 69 (8): 5072-9.
11. Frick AG, et al. *Haemophilus influenzae* stimulates ICAM-1 expression on respiratory epithelial cells. *J Immunol* 2000 Apr 15; 164 (8): 4185-96.
12. Hansen AB, et al. Soluble intercellular adhesion molecule and C-reactive protein as early markers of infection in newborns. *J Perinat Med* 2000; 28 (2): 97-103.
13. Grunstein MM, et al. Rhinovirus elicits proasthmatic changes in airway responsiveness independently of viral infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Dec; 108 (6): 997-1004.
14. Handzel ZT, et al. Eosinophils bind rhinovirus and activate virus-specific T cells. *J Immunol* 1998 Feb 1; 160 (3): 1279-84.
15. Bianco A, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in nasal epithelial cells of atopic subjects: a mechanism for increased rhinovirus infection? *Clin Exp Immunol* 2000 Aug; 121 (2): 339-45.
16. Matsuse H, et al. Recurrent respiratory syncytial virus infections in allergen-sensitized mice lead to persistent airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Immunol* 2000 Jun 15 164 (12): 6583-92.
17. Ciprandi G, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995 Dec; 96 (6 Pt 1): 971-9.
18. Matsunaga T, et al. ICAM-1 expression on keratinocytes in mechanically-injured skin of a patient with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1996 Sep; 12 (3): 219-26.
19. Tessier PA. Induction of acute inflammation in vivo by staphylococcal superantigens. II. Critical role for chemokines, ICAM-1, and TNF-alpha. *J Immunol* 1998 Aug 1; 161 (3): 1204-11.
20. Bachert C, et al. *Staphylococcus aureus* superantigens and airway disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002 May; 2 (3): 252-8.
21. Adachi Y, et al. The effect of antibiotics on the production of superantigen from *Staphylococcus aureus* isolated from atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2002 Jan; 28 (1): 76-83.
22. Gonzalo JA, et al. ICAM-1 is required for T cell proliferation but not for anergy or apoptosis induced by *Staphylococcus aureus* enterotoxin B in vivo. *Int Immunol* 1995 Oct; 7 (10): 1691-8.
23. Hofer MF, et al. *Staphylococcal* toxins augment specific responses by atopic patients exposed to allergen. *J Invest Dermatol* 1999 Feb; 112 (2): 171-6.
24. Bunikowsky R, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Jan; 103 (1 Pt 1): 119-24.
25. Micozzi A. *Immunofarmacologia omeopatica*. Edi-Lombardo, Roma, 2000: 19-20.

COME COLLABORARE CON OmeoNet

Si può scrivere una lettera, un articolo, una mail: tutto può servire per questo piccolo manipolo di omeopati che credono fermamente nella diffusione a tutti i livelli delle cognizioni metodologiche che sono alla base dell'omeopatia e della loro ideale integrazione con quella che viene definita la medicina convenzionale. L'intento è quello di offrire un mezzo diverso dal solito per mettere in collegamento tra di loro tutti coloro che si interessano di omeopatia (a tutti i livelli) e che hanno la buona volontà e il rigore scientifico necessari per mettere le loro conoscenze a disposizione di quanti sono interessati all'argomento.

Chiunque può essere coinvolto nell'iniziativa. La struttura del giornale è articolata in piccole rubriche, agili nella lettura e nel contenuto, in modo da spingere l'autore a condensare in poco spazio quanto vuole diffondere: il commento e la discussione sui contenuti, in tempo reale, vengono offerti dalla mailing list associata alla rivista, il vero valore aggiunto di questa iniziativa. Se poi qualcuno vuole cimentarsi con qualcosa di più impegnativo, abbiamo a disposizione gli spazi dedicati all'approfondimento; in questo caso, però, è necessario seguire le rigorose regole poste in ultima pagina. E preferibilmente inviare il tutto al nostro indirizzo di posta elettronica: redazione@omeonet.com. Buona lettura!